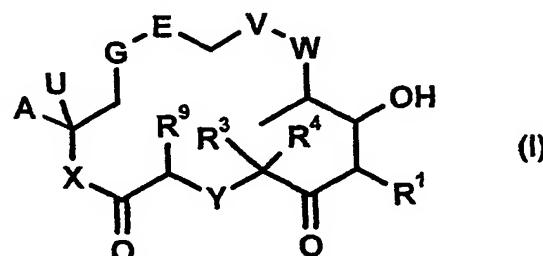


Neue Makrocyclen zur Behandlung von Krebserkrankungen

Epothilone (DE 4138042) sind Naturstoffe mit außerordentlicher biologischer Wirkung, z.B. als 5 Mitosehemmer, Mikrotubuli-modifizierende Agenzien, Cytotoxica oder Fungizide. Insbesondere verfügen sie über Paclitaxel-ähnliche Eigenschaften und übertreffen Paclitaxel (Taxol®) in einigen Tests noch an Aktivität. Einige Derivate befinden sich derzeit in klinischen 10 Studien zur Behandlung von Krebsleiden (Nicolaou et al. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2014-2045; Flörsheimer et al. Expert Opin. Ther. Patents 2001, 11, 951-968).

Ziel der vorliegenden Erfindung war es, neue 15 epothilonartige Derivate bereitzustellen, die ein besseres Profil bezüglich ihres präklinischen und klinischen Entwicklungspotentials aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der 20 allgemeinen Formel (I):



worin,

25 A ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Hetero-alkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroaryl-alkylrest ist,

U ein Wasserstoffatom, ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

5 G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



oder Teil eines gegebenenfalls substituierten Phenylrings ist,

10 v-w eine Gruppe der Formel CH-CH oder C=C (cis oder trans) ist,

R¹ eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine C₃-C₄-Cycloalkylgruppe ist,

15 X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR² ist, wobei R² ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

20 Y ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR¹⁰ ist, wobei R¹⁰ ein Wasserstoffatom, ein Sauerstoffatom (N-Oxid), eine OH, NH₂, Alkyl- oder eine Heteroalkylgruppe (wie z. B. eine Alkyloxy-, Alkylamino- oder Dialkylamino-gruppe) ist.

25 R³ und R⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder zusammen Teil einer Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Ringatomen sind,

R⁹ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

5

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

- 10 Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-,
15 Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octylgruppe.

Die Ausdrücke Alkenyl und Alkinyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder 20 verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.

25

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkinyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff), z.B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder eine Methoxymethyl-, Nitril-, Methylcarboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Aus-

druck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxy-alkylester z.B. Methyl-carboxyalkylester, Carboxyalkyl-amid, Alkoxycarbonyl oder Alkoxycarbonyloxy.

Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo- bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-, Tetrahydrofuran-, Tetrahydrothiophen-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenylpiperazingruppe stehen.

Die Ausdrücke Alkylcycloalkyl bzw. Heteroalkylcycloalkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen 25 Definitionen sowohl Cycloalkyl- bzw. Heterocycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkylgruppen enthalten.

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine 30 aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder

4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylalkyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-
5 Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind, z.B. die 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Thiophen- und Isochinolinyl-Gruppe.

10 Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl-
15 und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten, z.B. die Tetrahydroisochinolinyl-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl- oder 4-Methylpyridino-Gruppe.

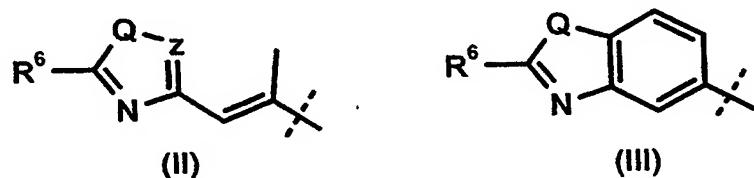
Die Ausdrücke Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Heteroalkyl,
20 Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl sowie "gegebenenfalls substituiert" beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂ oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

30 Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl

alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen 5 Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei A eine Gruppe der Formel $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHR}^5$ oder $-\text{CH}=\text{CHR}^5$ ist, wobei R^5 ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist.

10 Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei A die allgemeine Formel (II) oder (III) aufweist:



15 wobei Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR^7 ist, wobei R^7 ein Wasserstoffatom, eine $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ -Alkylgruppe oder eine $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ -Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und R^6 20 eine Gruppe der Formel OR^8 oder NHR^8 , eine Alkyl-, Alkenyl, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe (bevorzugt eine Gruppe der Formel CH_2OR^8 oder CH_2NHR^8) ist, wobei R^8 ein Wasserstoffatom, eine $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ -Alkylgruppe oder eine $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ -Heteroalkylgruppe (bevorzugt ein Wasserstoffatom) ist.

25 Besonders bevorzugt ist z eine CH-Gruppe.

Wiederum bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei Q ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei R⁶ eine Gruppe der Formel CH₃, CH₂OH oder CH₂NH₂ ist.

Weiter bevorzugt ist U ein Wasserstoffatom, eine CF₃ oder 5 eine Methylgruppe (besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom).

Weiter bevorzugt ist R² ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe (besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom).

10

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei X ein Sauerstoffatom ist.

Ausserdem ist R¹ bevorzugt eine Methyl-, Ethyl- oder eine 15 Propylgruppe; besonders bevorzugt eine Methylgruppe.

Wiederum bevorzugt sind R³ und R⁴ Methylgruppen.

Weiter bevorzugt ist R⁹ die Seitenkette einer natürlichen 20 Aminosäure; insbesondere ein Wasserstoffatom.

Des weiteren bevorzugt ist Y ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NH, NOH oder NO.

25 Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze (oder Mischsalze) von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, 30 p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert

sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) 5 asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der vorliegenden 10 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine 15 Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

Die Pro-Drugs (siehe z. B. R. B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995, Kapitel 8, S. 361ff), die 20 ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- 25 oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

Ausser den bereits beschriebenen Krebserkrankungen sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bei der 30 Behandlung von weiteren Erkrankungen wie Autoimmunkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Tumorerkrankungen und sonstigen Erkrankungen, die auf eine Störung des Zellwachstums zurückzuführen sind von grossem Interesse.

Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen 5 Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen ist 10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen 15 Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch 20 Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, an- 25 organischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen 30 Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittel-

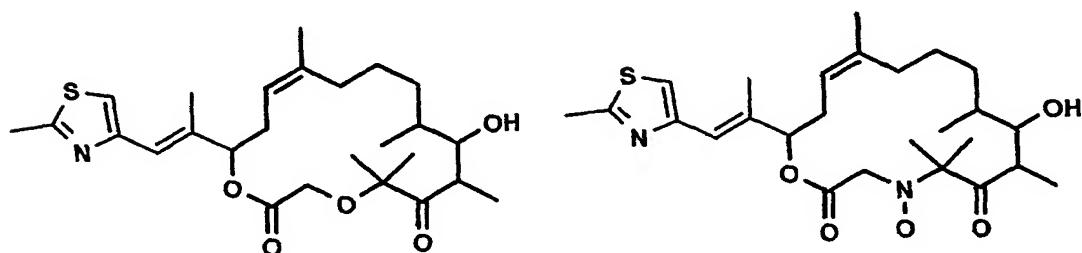
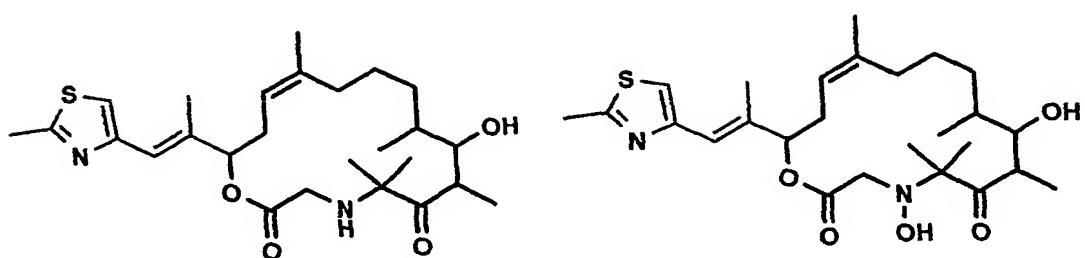
trägerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe 5 wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase und Kohlendioxid einsetzen. Die 10 pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

15

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können weitere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

20 Zur Behandlung von Krebserkrankungen kann die Dosis der erfindungsgemäßen biologisch aktiven Verbindung innerhalb breiter Grenzen variieren und kann auf den individuellen Bedarf eingestellt werden. Im allgemeinen ist eine Dosis von 1 µg bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag geeignet, 25 wobei eine bevorzugte Dosis 10 µg bis 25 mg/kg pro Tag ist. In geeigneten Fällen kann die Dosis auch unter oder über den oben angegebenen Werten liegen.

Beispiele

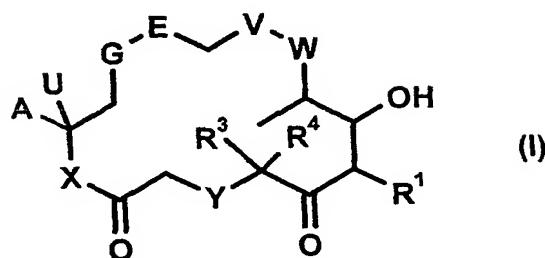


5

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

5



worin

10 A ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein
Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein
Heteroarylalkylrest ist,

15 U ein Wasserstoffatom, ein Heteroalkyl-, ein Hetero-
cycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Hetero-
aryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



20 oder Teil eines gegebenenfalls substituierten
Phenylrings ist,

V-W eine Gruppe der Formel CH-CH oder C=C (cis oder
trans) ist,

25 R¹ eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine C₃-C₄-Cycloalkylgruppe
ist,

5 X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR² ist, wobei R² ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist,

10 Y ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR¹⁰ ist, wobei R¹⁰ ein Wasserstoffatom, ein Sauerstoffatom, eine OH, NH₂, Alkyl- oder eine Heteroalkylgruppe (wie z. B. eine Alkyloxy-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe) ist.

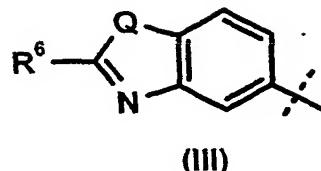
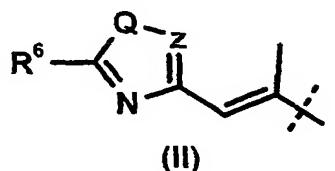
15 R³ und R⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder zusammen Teil einer Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Ringatomen sind,

20 R⁹ ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

25 oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

30 2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A eine Gruppe der Formel -C(CH₃)=CHR⁵ oder -CH=CHR⁵ ist, wobei R⁵ ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A die allgemeine Formel (II) oder (III) aufweist:



5 worin

Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR⁷ ist, wobei R⁷ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine C₁-C₄-Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und R⁶ eine Gruppe der Formel OR⁸ oder NHR⁸, eine Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist, wobei R⁸ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine C₁-C₄-Heteroalkylgruppe ist.

15

4. Verbindungen nach Anspruch 3, wobei z eine CH-Gruppe ist.
 5. Verbindungen nach Anspruch 3 oder 4, wobei Q ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist.
 6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3 bis 5, wobei R⁶ eine Gruppe der Formel CH₃, CH₂OH oder CH₂NH₂ ist.
 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X ein Sauerstoffatom ist.
 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei R¹ eine Methylgruppe ist.

9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei R³ und R⁴ Methylgruppen sind.
10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei
5 U ein Wasserstoffatom ist.
11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10,
wobei R⁹ ein Wasserstoffatom ist.
- 10 12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
wobei Y ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der
Formel NH, NOH oder NO ist.
13. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung
15 nach einem der Ansprüche 1 bis 12 und fakultativ
Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthalten.
14. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche
20 1 bis 13 zur Behandlung von Krebserkrankungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010820

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D417/06 A61K31/425 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/02514 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 21 January 1999 (1999-01-21) claim 1	1-14
A	WO 93/10121 A (GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (; CIBA-GEIGY AG) 27 May 1993 (1993-05-27) cited in the application claim 1	1-14

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 2005

Date of mailing of the international search report

17/03/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010820

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9902514	A	21-01-1999	AU 731497 B2 AU 7972098 A BG 104068 A BR 9810555 A CA 2296012 A1 CN 1270589 A EE 200000013 A EP 1493738 A1 EP 1019389 A2 HU 0103111 A2 ID 23771 A JP 2002512634 T LT 99153 A ,B LV 12569 A ,B NO 20000076 A NZ 501198 A PL 338003 A1 RU 2213741 C2 SK 181799 A3 TR 200000065 T2 TW 562802 B US 6605599 B1 WO 9902514 A2 US 2003220295 A1 ZA 9805938 A		29-03-2001 08-02-1999 29-09-2000 15-08-2000 21-01-1999 18-10-2000 15-08-2000 05-01-2005 19-07-2000 29-04-2002 11-05-2000 23-04-2002 25-08-2000 20-11-2000 07-01-2000 28-09-2001 25-09-2000 10-10-2003 06-08-2001 21-11-2000 21-11-2003 12-08-2003 21-01-1999 27-11-2003 10-01-2000
WO 9310121	A	27-05-1993	DE 4138042 A1 AU 2943792 A WO 9310121 A1	27-05-1993 15-06-1993 27-05-1993	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010820

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D417/06 A61K31/425 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99/02514 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 21. Januar 1999 (1999-01-21) Anspruch 1 -----	1-14
A	WO 93/10121 A (GESELLSCHAFT FUER BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (; CIBA-GEIGY AG) 27. Mai 1993 (1993-05-27) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 -----	1-14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

9. März 2005

17/03/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wolf, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/010820

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
WO 9902514	A 21-01-1999	AU 731497 B2 AU 7972098 A BG 104068 A BR 9810555 A CA 2296012 A1 CN 1270589 A EE 200000013 A EP 1493738 A1 EP 1019389 A2 HU 0103111 A2 ID 23771 A JP 2002512634 T LT 99153 A ,B LV 12569 A ,B NO 20000076 A NZ 501198 A PL 338003 A1 RU 2213741 C2 SK 181799 A3 TR 200000065 T2 TW 562802 B US 6605599 B1 WO 9902514 A2 US 2003220295 A1 ZA 9805938 A		29-03-2001 08-02-1999 29-09-2000 15-08-2000 21-01-1999 18-10-2000 15-08-2000 05-01-2005 19-07-2000 29-04-2002 11-05-2000 23-04-2002 25-08-2000 20-11-2000 07-01-2000 28-09-2001 25-09-2000 10-10-2003 06-08-2001 21-11-2000 21-11-2003 12-08-2003 21-01-1999 27-11-2003 10-01-2000
WO 9310121	A 27-05-1993	DE 4138042 A1 AU 2943792 A WO 9310121 A1	27-05-1993 15-06-1993 27-05-1993	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.